

PREVENCIÓN EN CÁNCER

CANCER PREVENTION

DR. JORGE GUTIÉRREZ C. (1)

1. DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

Email:
jgutierrez@clc.cl

RESUMEN

Se estima que por lo menos el 50% de los cánceres pueden ser prevenidos. Una medida fundamental es la eliminación de factores ambientales como la exposición a la luz ultravioleta y sustancias químicas carcinogénicas. Otro punto fundamental es las modificaciones en el estilo de vida. La medida más importante es desde luego la suspensión del tabaco, pero también evitar la obesidad y la vida sedentaria. El descubrimiento de factores infecciosos ha abierto otro camino de prevención como es la adquisición de la vacuna para virus papilomas involucrados en el cáncer cervicouterino. Por otro lado varios tipos de cáncer presentan una evolución larga, muchas veces con lesiones pre malignas, lo que permite un programa de pesquisa para un diagnóstico precoz. Ejemplos de éxito en este sentido han sido las campañas del cáncer cervicouterino, mama y colon. Se ha podido disminuir la aparición de cáncer en poblaciones de mayor riesgo recurriendo a medidas de quimioprevención como, por ejemplo, el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógeno en cáncer de mama. Finalmente, el conocimiento de genes alterados como causa de la aparición de cáncer ha permitido implementar medidas especiales para ese sector de alto riesgo.

Palabras clave: Prevención cáncer, diagnóstico precoz cáncer, cáncer pulmón / prevención / tabaco.

SUMMARY

It is estimated that the 50% of cancers can be prevented. One of the measures to do so is the elimination of environmental factors, like UV exposition and carcinogenetic chemical substances. Another important issue is the life style modification. One of these measures, are avoid smoking, obesity and sedentary life.

The discovery of infectious agent has opened another way of prevention, like uterine cervical cancer through the papiloma virus vaccine. On the other hand there are neoplasms that have a long evolution of the premalignant stage, so it permits the early diagnosis. An example of these is the success of the uterine cervical, breast and colorectal cancer program.

Also there has been a reduction of cancer in population at risk through the chemoprevention, using selective modulators of estrogen receptor in breast cancer.

Finally, the knowledge of gene alteration as the etiology of cancer has permitted the implementation of special measures in high risk population.

Key words: Neoplasm prevention, neoplasm early diagnosis, lung neoplasm / prevention / smoking.

INTRODUCCIÓN

La prevención en cáncer es de suma importancia, ya que al igual que otras patologías, el mejor tratamiento del cáncer es la prevención. En el caso del cáncer se dan tres condiciones favorables, en primer lugar algunos factores ambientales que participan en su génesis puede ser evitados. En segundo lugar, suele haber un período largo de desarrollo del cáncer, incluso con aparición de lesiones premalignas, lo que permite lograr un diagnóstico precoz.

En el caso del cáncer, se puede hablar de prevención primaria y secundaria. La primaria se refiere a las medidas útiles para evitar la aparición de la enfermedad y la secundaria, a lograr un diagnóstico precoz ya que habitualmente cuando se descubre la enfermedad ya ha transcurrido más del 90% de su vida biológica y se han perdido las mejores oportunidades para tratarlo.

Finalmente se han identificado alteraciones genéticas que predisponen a una alta incidencia de cáncer. Estas poblaciones pueden ser sometidas a cuidados especiales.

PREVENCIÓN PRIMARIA: ELIMINACIÓN DE CAUSAS EVITABLES

Desde hace unos 30 años, se ha podido establecer que el 50 a 70% de los cánceres se pueden prevenir (1). Las 4 mayores causas abordables son: el tabaco, infecciones, sustancias químicas, la dieta y factores físicos.

Tabaco

Es lejos el carcinógeno más frecuente al cual está expuesto el ser humano. Lo más conocido es su acción como factor etiológico del cáncer de pulmón pero se suele olvidar su participación en varias otras localizaciones. Se calcula que provoca el 75% de los cánceres orofaríngeos, 50% de vejiga, 50% de esófago, 25% del páncreas, 20% del cuello uterino, 15% del riñón y 10% de la médula ósea (2).

Se calcula que hay alrededor de 1200 millones fumadores en el mundo (3). Se estima que el tabaco produce un millón de muertes anuales, en todo el mundo (4). El factor más importante para el cáncer pulmonar es la duración del hábito y también la cantidad de cigarrillos. La suspensión del tabaco reduce el riesgo pero permanece más elevada en los ex fumadores en comparación con aquellos que nunca fumaron. El tabaco aumenta el riesgo de todas las histologías de cáncer pulmonar. El fumador pasivo también aumenta el riesgo aunque en un porcentaje menor, 20% en la mujer y 30% en el hombre. Se calcula que los fumadores pasivos, en los lugares de trabajo aumentan el riesgo en un 12 a 19% (5).

Hay guías clínicas elaboradas para tratar la dependencia del tabaco (6). En ellas se recomiendan seguir las siguientes 5 etapas:

1. Documentar la cantidad de tabaco consumido por cada persona.
2. Insistir, con vehemencia, en la necesidad de abandonar el hábito.
3. Evaluar el deseo y voluntad de dejar el tabaco.
4. Usar consejerías y apoyo farmacológico.
5. Citar para una fecha próxima, ojalá dentro de una semana.

Algunas preguntas son particularmente importantes como por ejemplo ¿Cuánto tiempo, luego de levantarse, prende su primer cigarrillo? Si lo hace en los primeros minutos se trata de una dependencia intensa a la nicotina (7).

Entre las medicaciones en uso se han demostrado efectivas, como ayudas farmacológicas, los chicles con nicotina, inhaladores, spray nasal, parches transdérmicos. Un meta análisis demostró que estos productos casi doblan el número de pacientes que dejan de fumar, en comparación con placebos (17% contra 10%), y no se detectó diferencias de eficacia entre ellos (8).

También se han demostrado útiles algunos anti depresivos. Entre ellos se incluye el bupropion. Otro meta análisis también soporta el uso de esta medicación (9). Otro medicamento, aprobado por la FDA es la vareniclina. En estudio aleatorio y prospectivo fue claramente superior al placebo y también más efectiva que el bupropion (10).

Se cuenta además con medicamentos para una segunda línea. Se emplean cuando el fumador no puede emplear los medicamentos anteriores por una contra indicación o bien por falta de efectividad. En esta segunda línea se incluye un antihipertensivo, clonidina y un antidepresivo tricíclico, nortriptilina (11).

Hay otras medicaciones con resultados positivos como el rimonabant, un bloqueador selectivo de receptores de cannabinoides (12).

También se encuentra en desarrollo una vacuna que secuestra la nicotina de la sangre, impidiendo su paso a través de la barrera hematoencefálica (13).

A pesar de todas estas medidas, los resultados son pequeños. En todo caso, dada la magnitud del problema, aún pequeñas ganancias son numéricamente importantes, desde un punto de vista de salud pública. Finalmente, hay en el tabaquismo una base hereditaria y por ello hay estudios sobre los genes reguladores de neurotransmisores cuyas alteraciones llevarían a la mayor dependencia de la nicotina y la mayor o menor respuesta a los esfuerzos farmacológicos.

Infecciones

Actualmente hay evidencias claras del papel de infecciones virales como la hepatitis y los virus papilomas en la aparición del cáncer de hígado y del cuello uterino respectivamente. Finalmente se ha demostrado la importancia de una bacteria, el *helicobacter pylori* en la génesis de neoplasias gástricas.

La infección con virus de la hepatitis C (HCV) es un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer hepatocelular. El HCV es transmitido, la mayor parte de las veces, por vía parenteral. Esta se puede deber al uso de productos sanguíneos y agujas contaminados. También puede ser transmitido por vía peri natal y sexual. No todas las personas infectadas con el virus desarrollan enfermedad. Alrededor del 25% tiene manifes-

taciones de una hepatitis viral aguda. La infección se hace crónica en el 50 a 80% de los casos y el 20% de ellos evoluciona hacia una cirrosis. Se estima que el 1 a 5% de los individuos infectados con HCV tendrá carcinoma hepatocelular. La coinfección con virus de hepatitis B aumenta el riesgo. Luego de la infección inicial con HCV hay una ventana de 10 a 20 años para el desarrollo de cirrosis y 20 a 30 años para el cáncer hepatocelular (CHC). La frecuencia de nuevos casos de infección ha disminuido con la detección de la infección en los bancos de sangre, pero quedan los individuos ya infectados y el control de grupos de riesgo en el uso de agujas infectadas. El tratamiento con interferón y ribavirina puede disminuir el riesgo de CHC, pero no lo elimina. Están en marcha estudios para obtener una vacuna efectiva contra el virus.

La infección crónica con virus de hepatitis B puede llevar, también, a la cirrosis hepática y al CHC. La infección se produce también por vía sexual y parenteral con el uso de agujas infectadas. Habitualmente se requiere de un lapso de 20 a 30 años de infección para la aparición del CHC. La vacuna produce una protección de por lo menos 95% (14).

Los estudios moleculares y epidemiológicos han demostrado una relación estrecha entre las infecciones por virus papiloma humano (HPV), neoplasia cervical intraepitelial y cáncer invasivo del cuello del útero (15). También se ha demostrado su importancia en el cáncer anal. La infección se adquiere por transmisión sexual.

El HPV-16 se encuentra involucrado en más del 50% de los cánceres del cuello uterino (CCU). El segundo en importancia es el HPV-18. Entre ambos dan cuenta del 70% de los CCU. Se han desarrollado vacunas monovalentes (VP-16), bivalentes (VP-6 y VP-18) y tetravalentes (HVP 6, 11, 16 y 18). Los estudios fase III han mostrado protección contra las displasias moderadas y más severas (16). La mayor efectividad se produce cuando se emplea antes del inicio de la vida sexual. El uso de la vacuna no elimina la necesidad de continuar con los programas de tamizaje ya que un 30% queda sin cobertura. Un problema especial es el costo de la vacuna lo que dificulta su empleo en los países en desarrollo donde este tipo de cáncer es más prevalente.

El *Helicobacter pilory* está asociado a la aparición de adenocarcinoma gástrico y linfoma malt. La bacteria se puede erradicar con el uso de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, sin embargo el costo del tratamiento y el desarrollo de resistencia bacteriana lo hacen una terapia difícil de aplicar a toda una población. Por ello se está estudiando el desarrollo de una vacuna.

Carcinógenos químicos

Se conocen varias sustancias con efecto carcinogénico, entre ellos el asbesto (mesotelioma), hormonas (mama, próstata) y la anilina (vejiga). La demostración de la carcinogénesis trasplacentaria del dietilestilbestrol y el riesgo ocupacional de sustancias como el cloruro de vinilo, benceno, aminas aromáticas y el bisclorometiléter han permitido suspender su utilización con reducción del riesgo de cáncer.

Los estudios epidemiológicos, hace años, permitieron asociar el riesgo de cáncer de mama con la exposición a estrógenos. El uso de terapia hormonal de reemplazo, combinando estrógenos y Progestinas, también aumenta el riesgo. En el estudio Women's Health Initiative (WHI), 16.688 mujeres post menopáusicas, de 50 a 79 años, sin histerectomía fueron divididas aleatoriamente a recibir la terapia combinada o placebo. El uso de terapia de reemplazo presentó un aumento del riesgo de cáncer de mama (HR 1.24, $p < 0.001$) (17). Este resultado fue ratificado por el estudio denominado Million Women Study, un estudio observacional en 1.084.110 mujeres, efectuado en el Reino Unido, en el cual el uso de terapia hormonal de reemplazo se acompañó de un mayor riesgo de cáncer de mama (HR 1.66, $p < 0.001$ y de muerte por cáncer de mama (HR 1.22, $p 0.05$) (18).

Dieta y estilo de vida

La preocupación por la participación de factores de la dieta es de larga data. Uno de los elementos que han llevado a estas conclusiones ha sido la variación en los tipos de cáncer en las poblaciones que han migrado hacia otro lugar. Hace 30 años se planteaba que el 35% de los cánceres de los Estados Unidos se podrían evitar con cambios en la dieta (19).

La mayor contribución de la dieta es través del sobrepeso. La obesidad y la vida sedentaria aumentan el riesgo de cáncer. En un estudio efectuado por la American Cancer Society, los individuos obesos tienen un mayor riesgo de mortalidad por cáncer, especialmente colorectal, cáncer de mama en pos menopáusicas, cáncer uterino, cáncer pancreático y de vejiga (20). La actividad física regular contribuye a disminuir el sobrepeso y de ese modo reduce este factor de riesgo.

Junto al sobrepeso, el alcohol, es el factor carcinogénico mejor conocido. Su consumo aumenta el riesgo de numerosos cánceres, entre ellos el de hígado, esófago, faringe, cavidad oral, laringe, mama y colorectal. La aparición del cáncer es dosis dependiente (21).

El contenido de grasa en la dieta también ha sido motivo de preocupación. Los estudios epidemiológicos han mostrado correlación con el ingreso de grasa per cápita en diversos países (22). Por otro lado, estudios experimentales han demostrado que las dietas con alto contenido de grasas promueven el crecimiento de tumores en animales (23).

Se han realizado diversos estudios para correlacionar el contenido de grasa y la aparición de cáncer de mama. En un análisis que junta 7 estudios prospectivos con 337.000 mujeres y con más de 200 casos de cáncer de mama en cada uno, no se encontró ninguna correlación con el ingreso de grasas (24). Otros estudios tampoco han encontrado una correlación que indique una participación de las dietas ricas en grasa en la génesis del cáncer de mama.

Los estudios epidemiológicos han mostrado una correlación entre la disminución de la ingesta de carne y grasa animal, con reducciones del 10

a 20% (25). Sin embargo, hay datos que señalan que mucha de la evidencia atribuida a la dieta grasa en realidad tienen más relación con la vida sedentaria. Un meta análisis de estudios prospectivos el consumo de carnes rojas se asoció a un mayor riesgo de cáncer de colon. RR: 1.24 IC 95% 1.09 - 1.41) (26).

El consumo de grasas animales, y no las de origen vegetal, se ha relacionado con la mortalidad por cáncer próstata. Aunque esta asociación no ha sido claramente corroborada en estudios de cohortes.

En suma, aunque los datos anteriores no son concluyentes, dado la relación posible con la aparición de cáncer y sobre todo los efectos cardiovasculares, la recomendación de una dieta bien equilibrada y la actividad física, son recomendaciones muy importante.

Por otro lado se ha postulado un efecto protector de las frutas y vegetales por tener agentes anti cancerígenos. A fines de los años 90 se postuló este papel beneficioso de estos elementos de la dieta (27). Sin embargo, estudios posteriores de cohortes han puesto en duda este aporte (28) (29). Tampoco se ha podido demostrar los beneficios de dietas ricas en fibras (30). En cambio hay estudios que señalarían efecto protector de la vitamina D (31).

En resumen, un número importante de cánceres se pueden prevenir con cambios en los hábitos de vida. El más importante, desde luego, es la suspensión del tabaco, pero también es importante mantener un peso corporal adecuado y la práctica de actividad física.

Factores Físicos

Entre los carcinógenos más conocidos se encuentran factores físicos como las radiaciones ionizantes y la luz ultravioleta.

Una fuente muy importante de radiaciones ionizantes proviene de las acciones médicas. Es bien conocido el riesgo de segundas neoplasia luego de terapias radiantes (32). Otro ejemplo importante es el uso de TAC repetidos en niños (33).

La luz ultravioleta está asociada a la aparición de cáncer en la piel, patología que está en aumento. Estas lesiones se ven con mayor frecuencia en países soleados, en las personas que trabajan al aire libre y en el caso de no melanomas en las zonas de la piel que quedan expuestas al sol y en las pieles menos pigmentadas.

PREVENCIÓN SECUNDARIA: DIAGNÓSTICO PRECOZ

Cáncer cérvico uterino

El empleo de la citología (papanicolaou) permitió reducir la mortalidad del cáncer cer-vicouterino en un 70% en EE.UU. (34). La Sociedad Americana de Cáncer recomienda que el Pap se inicie tres años después del inicio de la actividad sexual, pero no después de los 21 años. El control se hace anual. Luego de 3 Pap negativos se puede trasladar el control a cada 2 a 3 años (35).

En Chile se implantó en 1987 el Programa Nacional de Pesquisa y Control del Cáncer Cervicouterino. Se realiza Pap cada 3 años en mujeres de 25 a 64 años. Además se ins-taló un laboratorio de referencia en la Universidad de Chile que acredita los laboratorios periféricos. Este programa ha permitido una reducción marcada de las tasas de mortalidad por esta enfermedad. En 1990 la tasa por 100.000 mujeres era de 11,8 y en el 2007 bajó a 7,6 (www.minsal.cl)

Cáncer de mama

Los datos internacionales han demostrado que la política de pesquisa con mamografía en la población general disminuye la mortalidad por cáncer de mama, siendo las más beneficiadas las pacientes entre 50 y 69 años (36). Las enfermas de 40 a 49 años tienen también beneficio aunque ha sido más difícil de demostrar. En la última reunión de consenso de la Sociedad de Mastología de Chile (Septiembre 2009) se recomendó la implementación de un programa nacional sin determinar la edad de comienzo y los intervalos, lo cual dependería de los recursos posibles.

Cáncer de colon

Es una patología que también ofrece un tiempo previo, especialmente por la presencia de pólipos, para poder hacer diagnóstico precoz. La pesquisa poblacional está dirigida a personas de más de 50 años, sin historia personal o familiar de pólipos adenomatosos y sin historia de sangramientos. La evaluación incluye la búsqueda de sangre oculta en deposiciones, tacto rectal y colonoscopia. Si no se encuentran lesiones, repetir el examen a los 10 años. Si hay pólipos a los 3 a 4 años, se recomienda efectuar búsqueda de sangre oculta en deposiciones anual (37). En Chile no hay una pesquisa poblacional de cáncer colorectal.

Quimioprevención

Se trata de recurrir a medicamentos que puedan evita la aparición de un cáncer.

Una de las medidas más estudiadas ha sido el uso de los retinoides y carotinoides. Se han indicado en lesiones premalignas de cabeza y cuello. Mientras algunos estudios han señalado el éxito en quimioprevención (38) otros han destacado los efectos adversos (39), y finalmente estudios fase III han fracasado en demostrar su eficacia (40). Su uso en grandes fumadores, sorprendentemente, ha mostrado un aumento en la incidencia de cáncer pulmonar (41).

Hay datos que señalan que el ácido transretinoico puede disminuir el cáncer de piel en personas con alto riesgo portadores de xeroderma pigmentosa (42). Estudios fase III no han mostrado beneficios claros en pacientes con cánceres de piel previos no melanoma (43).

Otros medicamentos ampliamente estudiados en quimioprevención son los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). La mayor parte de los estudios poblacionales, casos controlados, muestran una reducción en el riesgo de cáncer colorectal con el uso de aspirina (44). Este efecto no ha sido corroborado en estudios prospectivos como

el Physician Health Study (45). Sin embargo, este estudio adolece del defecto que se administró la aspirina sólo por 7 años y los datos señalan un plazo mínimo necesario de 10 años. También se ha demostrado, con el uso de AINE, una reducción del cáncer de esófago y gástrico (46, 47).

El sulindaco y el celecoxib han demostrado la capacidad de impedir el desarrollo de adenomas y hacer regresar los presentes en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (48, 49). El efecto de los AINE en la población general no ha sido comprobado (50, 51). Y no se recomienda actualmente su uso como quimioprevención (52).

Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) han sido ampliamente usados en la quimioprevención del cáncer de mama. Tres estudios prospectivos han demostrado la eficacia del tamoxifeno (53, 54, 55). El raloxifeno es un SERM con menor actividad que el tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama metastásico pero tiene una mayor actividad agonista en el hueso y menor en el útero (riesgo de cáncer de endometrio) por ello se estudió prospectivamente para la prevención de la osteoporosis, logrando su objetivo y además una disminución significativa de la incidencia de cáncer de mama (56). En un estudio comparativo entre ambos, el raloxifeno se mostró tan efectivo como el tamoxifeno y con menos efectos tóxicos (tromboembolismo y cáncer de endometrio) (57).

El finasteride, bloqueador de la enzima necesaria para la formación de dihidrosterona ha mostrado una reducción del 25% de la aparición de cáncer de próstata en un estudio de cerca de 19.000 individuos. Un factor de preocupación es que los pacientes que hicieron cáncer en la rama experimental mostraron gleason más altos (7 a 10). El tratamiento se acompaña además de disfunción eréctil y disminución de la libido (58).

PREVENCIÓN EN INDIVIDUOS CON RIESGO FAMILIAR DE CÁNCER

Estas personas requieren de consejería genética, la cual está destinada a informar a los pacientes de las probabilidades de transmitir un riesgo aumentado de cáncer a su descendencia, recomendar medidas de prevención y de screening a personas que presentan riesgo elevado de presentar un cáncer heredado familiarmente. Cabe destacar que un 5 a 10% de los cánceres tienen como base mutaciones heredadas de los padres la mutación de un gen (59).

Se puede presumir el papel de una causa heredada del cáncer cuando están presentes algunas de estas características: edad precoz de presentación de un cáncer, la presencia de un mismo tipo de cáncer en la familia, la aparición de múltiples tipos de cáncer en una familia, pertenencia a una etnia específica (Askenazi y mutación BRCA1 y 2), presentación inusual de un cáncer (por ejemplo cáncer de mama en un hombre) y finalmente la existencia de alteraciones físicas al nacimiento de familiares que sugieren la existencia de síndromes cancerosos hereditarios de rara ocurrencia (60).

Un punto muy importante es el cálculo del riesgo. Se han desarrollado diversos modelos para calcular el riesgo de una mujer a desarrollar un cáncer de mama. Entre ellos el modelo de Gail que considera la edad al momento de la evaluación, edad a la menarquía, año del primer parto y el número de biopsias mamarias (61). Ha sido útil para ingresar mujeres en estudios de prevención pero no es adecuado para calcular un riesgo hereditario ya que no toma en cuenta los datos de la familia paterna, la presencia de cáncer de ovario en la familia, la edad de los casos de cáncer de mama, familia judía y cáncer de mama en varones. Hay otros modelos como el de Claus (62) que introducen más elementos pero no suficiente para evaluar el riesgo de mutaciones de BRCA para lo cual se cuenta con modelos computarizados (63).

Actualmente hay estudios de ADN para pesquisar la alteración de varios genes cuya mutación favorece la aparición de cáncer, pero desde luego esto es posible para un número muy reducido de personas con cáncer y a menudo su interpretación no es fácil.

Las mujeres portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 tienen un 50 a 85% mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y 15% a 60% cánceres cáncer de ovario (64). Los portadores de cáncer colorectal hereditario no poliposo (Síndrome de Lynch) tienen un 65% a 85% de probabilidades de presentar cáncer de colon y las mujeres un 40 a 60% de presentar cáncer de útero y 10 a 12% de cáncer de ovario (65).

A las personas portadoras de alteraciones genéticas se les recomendará, según el caso, medidas especiales de seguimiento, por ejemplo RNM para las portadoras de mutaciones de BRCA, quimioprevención y también, en algunos casos cirugía profiláctica.

Papel de la cirugía en la prevención de cáncer de base hereditaria

Las portadoras de mutaciones de BRCA pueden discutir la alternativa de mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata. Estas enfermas también pueden ser sometidas a histerosalpingooforectomía bilateral (66). También se puede plantear en una paciente con una fuerte historia familiar de cáncer o con alteraciones histológicas de alto riesgo como hiperplasia atípica y cáncer lobulillar in situ.

Un importante papel juega la cirugía en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar en los cuales si no se efectúa la colectomía el cáncer de colon es inevitable alrededor de los 40 años (67). El momento de la cirugía se determinará según la intensidad de las lesiones. En la enfermedad hereditaria no poliposa, aunque el riesgo es menor, se debe ofrecer la colectomía total o segmentaria con control anual de colonoscopia baja (68).

El origen del cáncer gástrico parece estar en factores ambientales, sin embargo hay una variedad reconocida como cáncer gástrico difuso hereditario y que se debe plantear cuando hay dos o más casos en parientes de primer y segundo grado con uno por lo menos diagnosticado antes de los 50 años. O bien tres o más casos en parientes de

primer y segundo grado independiente de la edad de comienzo. La edad promedio de presentación es 38 años y se trata de una herencia autosómica dominante. Corresponde al 1 a 3% del total de los cánceres gástricos (69). Se ha implicado en su aparición una mutación del gen CDH1 (70).

Si la mutación está presente en un paciente, sus familiares asintomáticos se deben someter al examen. Esta variedad de cáncer, con múltiples infiltrados por debajo de la mucosa escapa al diagnóstico precoz. Es frecuente que el enfermo se presente con una linitis plástica pese a endoscopías y biopsias negativas recientes. Tomando en cuenta la alta penetración del trastorno genético, el mal pronóstico y la dificultad diagnóstica, se debe ofrecer a los portadores asintomáticos la gastrectomía profiláctica.

El 10 a 15% de las pacientes con cáncer epitelial de ovarios pueden ser portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 (71). Dado el mal

pronóstico del cáncer de ovario y la ausencia de métodos útiles de pesquisa, a las portadoras de la mutación se les puede plantear la salpingooforectomía bilateral profiláctica.

Distinta es la situación de las enfermas portadoras del síndrome de Lynch. Considerando la posibilidad del diagnóstico precoz de cáncer de endometrio y la buena respuesta al tratamiento, la histerectomía profiláctica es más discutible, salvo cuando se hace al mismo tiempo que la colectomía.

Otra patología en la cual tiene un papel la cirugía profiláctica es en los casos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Se ha demostrado que los individuos portadores e mutaciones de RET suelen tener focos de carcinoma medular el tiroides pese a presentar niveles normales de calcitonina. Los pacientes en riesgo y afectados por MEN-2A, MEN2B o FMTC con una mutación de RET son candidatos a tiroidectomía cualquiera que sea el nivel plasmático de calcitonina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doll R, Peto R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk in the United States to day. *J Natl Cancer Inst* 66:1191,1981.
2. Peto R, López AD, Boreham J et al: Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statics *Lancet* 339:1268,1992.
3. MacKay J, Eriksen M: The tobacco atlas. World Health Prganization:24,2002.
4. International Agency For Research on cancer: Tobacco smoke and involuntaring smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenics risk to humans, Lyon, France, IARC, 53,2004.
5. The health consequences of involuntary expose of tobacco smoke. A report of the Surgeon general, Washington DC, Us dept of Health and Human Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health,2006.
6. Fiore Mc, Bailey WC, Cohen SJ et al: Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guidelines, Washington DC, US department of Health and human service. Public Health Service, 2000.
7. Fagerstrom KO: Measuring nicotine dependence: a review of the Fargerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*, 12:159,1989.
8. Silagy C, Lancaster T, Stead L et al: Nocitine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000146,2004.
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T: antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*,CD000031,2003.
10. Jorenby DE, Hayst JT, Rigotti Na et al: Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs placebo or sustained realease bupropio for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*;296:56,2006.
11. Gorlay SG, Etead LF, Benowitz NL: Clnidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*CD0000458,2004.
12. Niaura R: Long term maintenance of abstinence from smoking with rimonabant: results from the STRATUS world wide trial. Cofrence of The American Thoracic Society, San Diego, 2005.
13. Pentel PR, Malin DH, Ennifar H et al: A nicotine conjúgate vaccine reduce nicotine distribution to the brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacolol, Biochem Behav*;65:191,2000.
14. Hollinger FB, Liang TJ,: Hepatitis B viruses in : Knipe DM, Howley PH eds. *Fields Virology*, 4Th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins:2971,2001.
15. Bosch FX, de Sanjose S: Human papiloma virus and cervical cancer burden and assesment of causality. *J Natl Cancer Monogr*:3,2003.
16. Garland SM, Hernández -Avila M etal: Quadrivalent vaccineagainst human papiloma virus to prevent anogenital diseases. *N Engl J med*,356:1928,2007.
17. CHlebowski RT, Hendrix ZL, Langer RD et al: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography I healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized trial. *JAMA* 289::3243,2003.
18. Beral V: Breast cancer and hormonal replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419,2003.
19. Doll R, Peto R: The causes of cancer: quatitative estimates of avoidable risk of cancer in The United States to day. *J Natl Cancer Inst* &&:1191,1981.
20. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al: Overweght, obesity and motality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*,348:1625,2003.
21. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Reserch.

Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective. Washington, DCL, American Institute for Cancer Research;216,1997.

22. Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*;15:617,1975.

23. Tannenbaum A: The genesis and growth of tumors. *Cancer Res* ;2:468,1942

24. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO et al: Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer, a pooled analysis. *N Engl J Med*;334:356,1996.

25. Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*;15:617,1975.

26. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E: Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. 2002;98:241 *Int J Cancer*.

27. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective. Washington, DCL American Institute for Cancer Research, 1997;216.

28. Michels KB, Edwards G, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst*;92:1740,2000.

29. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, et al. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr*; 136(2):466. 2006.

30. Michels KB, Fuchs CS, Giovannucci E, et al. Fiber intake and colorectal cancer among 76,947 women and 47,279 men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;14:842,2005.

31. Feskanih D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;13(9):1502,2004.

32. Travis L: The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;15:2020,2006.

33. Brenner D, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE: Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *Am J Radiol*;176:289. 2001.

34. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*;49:8,1999.

35. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*;52:342, 2002.

36. Duff SW, Tabar L et al: The impact of organized mammography service screen on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 95:458,2002.

37. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology*;124:544, 2003.

38. Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD001829 [update of *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001829].

39. Benner SE, Pajak TF, Lippman SM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. *J Natl Cancer Inst*;86:140, 1994.

40. Bolla M, Lefur R, Ton Van J, et al. Prevention of second primary

tumours with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of a multicentric double-blind randomised study. *Eur J Cancer*;30A:767, 1994.

41. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*;334:1150.

42. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med*;318:1633, 1988.

43. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal cell and squamous cell cancers of the skin. *Skin Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med*;323:789, 1990.

44. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath C Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med*;325:1593, 1991.

45. Sturmer T, Glynn R, Lee I, et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians Health Study. *Ann Intern Med*;128:713, 1998.

46. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*;124:47, 2003.

47. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*;95:1784,2003.

48. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*;328:1313, 1993.

49. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*;342:194, 2000

50. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*;294:47, 2005.

51. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*;85:1220, 1993.

52. Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*;146:361,2007.

53. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*;99:272, 2007.

54. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*;99:283, 2007.

55. Fisher B, Costantino J, Wickerham D, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*;90:1371, 1998.

56. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat*;65(2):125, 2001.

57. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease

outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*;295:2727, 2006.

58. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*;349:215, 2003.

59. Claus E, Schildkraut J, Thompson W, Risch N. The genetic attributable risks of breast and ovarian cancer. *Cancer*;77:2318, 1996.

60. Gorlin R. Nevroid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine*;66(2):98, 1987.

61. Gail M, Brinton L, Byar D. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*;81:1879-1989.

62. Claus E, Risch N, Thompson W. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer*;73:643, 1994.

63. Parmigiani G, Berry D, Agiular O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 62:145, 1998.

64. Antoniou A, Pharoah P, Narod S. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analyses of 22 studies. *Am J Hum Genet*;72:1117, 2003.

65. Aarnio M, Mecklin J-P, Aaltonen L. Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer*;64:430, 1995.

66. Kauff N, Satagopan JM, Mark E, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*;346:1609, 2002.

67. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*;348:919, 2003.

68. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med*;129:787, 1998.

69. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol*;90:114, 2005.

70. Norton JA, Ham CM, Dam JV, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg*;245:873, 2007.

71. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*;336:1401, 1997.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.